

Синтез флуоресцентных триазолилгликозидов кумаринов**

Нючев А.В.,^{*а} Шавырин А.С.,^б Шавырин А.С.,^б Маслова И.И.,^а
Балалаева И.В.,^а Федоров А.Ю.^а

^а ННГУ им. Н.И.Лобачевского, пр. Гагарина, д.23, г. Нижний Новгород. E-mail: Alex.Nyuchev@yandex.ru

^б ИМХ РАН им. Г.А.Разуваева, ул Тропинина д.49, г. Нижний Новгород. E-mail: Lopatin@imoc.ras.ru

Синтезирован ряд триазолилгликозидов кумаринов с хорошими выходами исходя из азидных производных углеводов и 4-этинилзамещенных кумаринов с использованием каталитического 1,3-диполярного циклоприсоединения. Некоторые из полученных соединений демонстрируют интенсивную флуоресценцию и могут быть использованы для поверхностной визуализации.

Введение

Соединения с кумариновым скелетом демонстрируют широкий спектр фармакологической активности, включая противоопухолевые, антибактериальные и противовирусные свойства¹⁻⁴. В то же время, кумарины и их производные, обладающие сильными флуоресцентными свойствами в видимом диапазоне, используются в лазерах на красителях и органических светоиспускающих диодах⁵ (OLED-устройствах). Высокие квантовые выходы, большие коэффициенты экстинкции и значительная ферментативная и фотоустойчивость кумариновых красителей делают этот класс флуорофоров прекрасными метками для биологических молекул и для применения в различных методах биомедицинской визуализации⁶⁻⁸.

Результаты и обсуждение

Целевые производные **5-8** были получены исходя из 4-трифторметилсульфонатов кумаринов последовательностью реакций кросс-сочетания Соногаширы с триметилсилацетиленом, удаления защитной кремниевой группы и 1,3-диполярного циклоприсоединения алкина к азиду, катализируемого солями меди(I)⁹⁻¹³ (CuAAC), схема 1.

4-Триметилсилилэтинилкумарины **2a-d** были синтезированы с высокими выходами по реакции кросс-сочетания Соногаширы соответствующего 4-трифторметилсульфонилоксикумарина^{14,15} с триметилсилацетиленом с использованием каталитической системы 0,05 экв. Pd(PPh₃)₄, 0,1 экв.

CuI и 2 экв. N,N-диизопропилэтиламина в ацетонитриле (таблица 1).

Таблица 1. Выходы соединений **2a-d** и **3a-d**

Продукт	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %
2a		(CH ₂) ₃ N(CH ₂) ₃		H	77
2b	H	MeO	MeO	MeO	85
2c	H	MeO	H	MeO	82
2d	H	MeO	H	H	89
3a		(CH ₂) ₃ N(CH ₂) ₃		H	94
3b	H	MeO	MeO	MeO	80
3c	H	MeO	H	MeO	86
3d	H	MeO	H	H	76

Этинилзамещенные кумарины **3a-d** были получены удалением защитной кремниевой группы в соединениях **2a-d** действием тетрабутиламмония фторида в растворе ТГФ с последующим гидролизом, продукты выделены с высокими выходами (таблица 1).

Оптимизация условий реакции для синтеза целевых триазолильных производных кумаринов **5-8** была проведена на примере 4-этинил-5,6,7-триметоксикумарина **3b** и 1-азидо-1-дезоксигалактозы-4-ацетата **4a** (таблица 2). Показано, что применение традиционной каталитической системы¹⁰⁻¹² CuSO₄/asc Na в различных растворителях при различной температуре не приводит к целевому продукту (опыт 1, таблица 1). Использование обращенных количеств соли меди и восстановителя (CuSO₄/asc Na, 3:1) приводит к

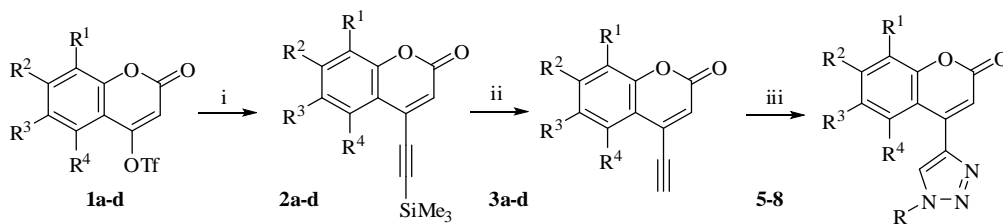


Схема 1. Реагенты и условия: (i) Me₃SiCCH (1.1 экв.), Pd(PPh₃)₄ (0.05 экв.), CuI (0.1 экв.), *i*-Pr₂NEt (2 экв.), MeCN, rt, 2 ч; (ii) Bu₄NF in THF, rt, 15 мин; (iii) 4a-d (1.1 экв.), CuI (0.2 экв.), THF/EtOH/H₂O (1:1:1), 70 °C, 15 ч

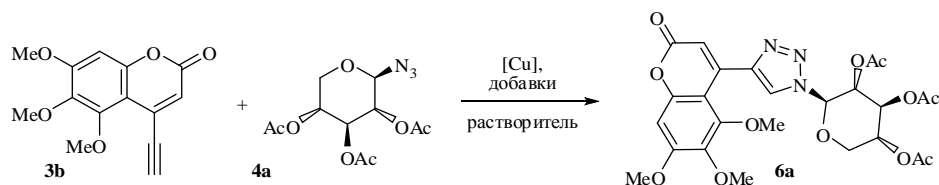


Схема 2. Оптимизация реакции дипольного циклоприсоединения

Таблица 2. Оптимизация реакции дипольного циклоприсоединения

	Азид, экв.	Источник Cu	Добавки	Растворитель	Условия реакции	Выход продукта, %
1	1.0	CuSO ₄ или Cu(OAc) ₂ (0.05-0.30)	asc Na (0.15-3.0)	CHCl ₃ /EtOH/H ₂ O; THF/EtOH/H ₂ O; MeCN/H ₂ O; <i>t</i> -BuOH	от 20°C до кипения	-
2	1.1	CuSO ₄ (0.45)	asc Na (0.15)	THF/EtOH/H ₂ O 1:1:1	60°C	15
3	1.5	CuSO ₄ (1.0)	asc Na (0.15)	THF/EtOH/H ₂ O 1:1:1	60°C	40
4	1.0-1.5	CuSO ₄ (0.1-1.0)	-	CHCl ₃ /EtOH/H ₂ O; THF/EtOH/H ₂ O; MeCN/H ₂ O; <i>t</i> -BuOH	от 20°C до кипения	-
5	1.0-1.4	CuSO ₄ или Cu(OAc) ₂ (0.05-0.50)	-	MeOH	от 20°C до кипения	-
6	1.0-1.4	CuSO ₄ или Cu(OAc) ₂ (0.05-0.50)	-	<i>t</i> -BuOH	от 20°C до кипения	-
7	1.0-1.4	CuI (0.2-0.5)	TEA или DIPEA (0.5-3.0)	MeCN/H ₂ O; MeOH/H ₂ O; <i>t</i> -BuOH	от 20°C до кипения	-
8	1.1	CuI (0.2)	-	THF/EtOH/H ₂ O 1:1:1	60°C	76

образованию продукта с небольшим выходом (опыт 2). Дальнейшее увеличение количества соли меди приводит к увеличению выхода продукта до 40% (опыт 3). В то же время, использование

Таблица 3. Выходы соединений 5-8

Алкин/ азид	3a	3b	3c	3d
4a ^a	5a (53%)	6a (76%)	7a (63%)	8a (91%)
4b ^b	5b (76%)	6b (86%)	7b (94%)	- ^d
4c ^c	5c (53%)	6c (51%)	7c (54%)	- ^d

^a 1-азидо-1-дезоксигидрохлоро-β-D-ксилопираноза

^b 1-азидо-1-дезоксигидрохлоро-β-D-ксилопираноза-2-ацетамидо-2-дезоксигидрохлоро-β-D-ксилопираноза

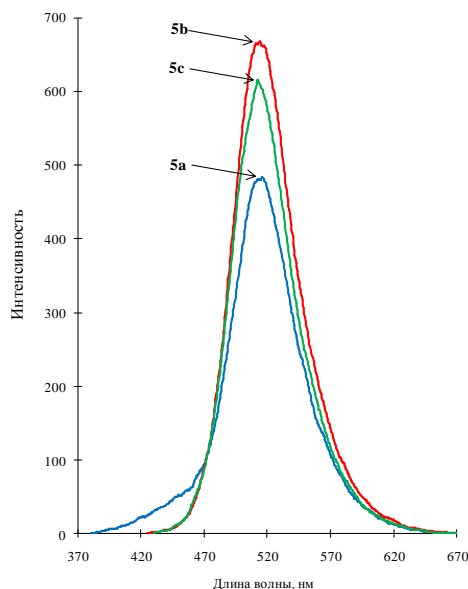
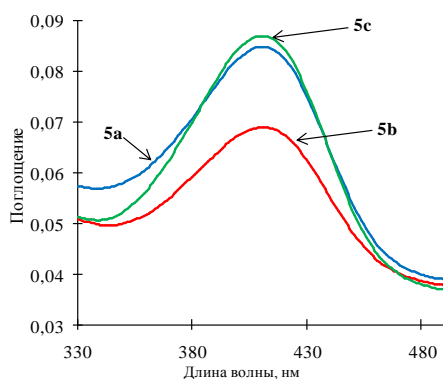
^c 1-азидо-1-дезоксигидрохлоро-β-D-галактопираноза

^d синтез не проводился

различных количеств соли меди без восстановителя не приводит к образованию продукта (опыт 4). Недавно было показано¹⁶, спирты могут выступать восстанавливающими агентами в реакции CuAAC вместо аскорбата натрия. Однако, в нашем случае применение этих растворителей в комбинации с сульфатом или ацетатом меди не дало результатов (опыты 5 и 6).

Известно, что в ряде случаев присутствие основания ускоряет реакцию каталитического дипольного циклоприсоединения,^{17,18} однако использование триэтиламина и N,N-диизопропилэтиламина положительного эффекта не дало (опыт 7). В итоге, использование в качестве катализатора йодида меди(I) без добавок сразу же привело к образованию продукта с высоким выходом (опыт 8).

Таким образом, система 0,2 экв. CuI в смеси ТГФ-этиловый спирт-вода, 1:1:1 в инертной атмосфере при 60°C была использована для синтеза продуктов 5-8. Во всех случаях триазольные производные были выделены с хорошими выходами (таблица 3).

Рис. 1. Спектры флуоресценции производных **5a**, **5b** и **5c**Рис.2. Спектры поглощения производных **5a**, **5b** и **5c**

Некоторые из синтезированных соединений (**5a**, **5b** и **5c**) демонстрируют интенсивную флуоресценцию. Квантовый выход флуоресценции этих соединений, измеренный методом сравнения с эталоном (родамин 6G), превышает 50%.

Спектры флуоресценции и поглощения, приведены на рисунках 1 и 2, соответственно, и результаты сведены в таблицу 4.

Экспериментальная часть

Общая методика синтеза производных 2a-d. В двугорлую круглодонную колбу помещали 4-трифторметилсульфонилэтинилкумарин (1 экв.); воздух вытесняли аргон. Вещество растворяли в свежеперегнанном ацетонитриле (15 мл на 1 ммоль исходного соединения). Затем добавляли *i*-Pr₂NEt (2 экв.) и триметилсилацетилен (1,1 экв.). В последнюю очередь вносили CuI (0,1 экв.) и Pd(Ph₃P)₄ (0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции следили с помощью тонкослойной хроматографии. Растворитель удаляли

при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле.

4-Триметилсилилэтинил-5,6,7-триметокси-1-бензопиран-2-он, соединение **2b**. Использовали 0,2 г (0,52 ммоль) трифлата кумарина. Элюент для колоночной хроматографии (КХ): АсОEt/петролейный эфир-1:3. Выделено 0,147 г, (85%) в виде желтого поликристаллического порошка; T_{пл} = 116°C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 6.62 (s, 1H, 8-H), 6.42 (s, 1H, 3-H), 3.95 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 0.30 (s, 9H, SiMe₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): 160.25, 157.01, 151.56, 150.71, 139.54, 134.83, 118.66, 106.92, 100.72, 96.35, 62.01, 61.25, 56.40, -0.23. Вычислено для C₁₇H₂₀O₅Si: C, 61.42; H, 6.06; найдено: C, 61.39; H, 6.19.

Общая методика синтеза производных 3a-d. В круглодонной колбе растворяли 4-триметилсилилэтинилкумарин в перегнанном ТГФ (30 мл на 1 ммоль исходного соединения). Затем при интенсивном перемешивании добавляли 1 экв. тетрабутиламмоний фторида (1 М раствор в ТГФ). Реакционная смесь при этом мгновенно темнела. Реакцию проводили при комнатной температуре в атмосфере воздуха в течение 10 минут. За ходом реакции следили с помощью тонкослойной хроматографии. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (50 мл на 1 ммоль исходного соединения), дважды промывали насыщенным раствором NaCl. Промывной раствор экстрагировали этилацетатом, вытяжку соединяли с маточным раствором, и сушили Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле.

4-Этинил-5,6,7-триметокси-1-бензопиран-2-он, соединение **3b**. Использовали 0,074 г (0,22 ммоль) соединения **2b**. Элюент для КХ: АсОEt-ПЭ 1:4. Выделено 0,051 г (80%) в виде бежевого поликристаллического порошка. T_{пл} = 142°C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 6.64 (s, 1H, 8-H), 6.47 (s, 1H, 3-H), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.71 (s, 1H, CCH). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): 159.99, 157.18, 151.52, 150.62, 139.61, 134.13, 119.37, 106.77, 96.39, 87.70, 79.80, 62.08, 61.27, 56.46. Вычислено для C₁₄H₁₂O₅: C, 64.61; H, 4.65; найдено: C, 64.55; H, 4.81.

Общая методика синтеза производных 5-8. В круглодонную колбу, снабженную дефлегматором, помещали 4-этинилкумарин (1 экв.), азидосодержащий углевод (1,1 экв.), ТГФ (0,3 мл на 1 ммоль исходного соединения), этиловый спирт (0,3 мл на 1 ммоль исходного соединения) и

Таблица 4. Фотофизические характеристики соединений **5a**, **5b**, **5c** и **8a**

Соединение	$\lambda_{\text{погл.}}$, нм	$\lambda_{\text{флуор.}}$, нм	Φ
5a	411	515	0.7
5b	411	514	0.6
5c	411	513	0.7
8a	334	502	0.1

дистиллированную воду (0,3 мл на 1 ммоль исходного соединения). В последнюю очередь вносили CuI (0,2 экв.). Воздух вытесняли аргоном. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 15 часов. За ходом реакции следили с помощью тонкослойной хроматографии. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле.

4-(3'-(2''-Ацетида-2''-дезоксиз-3'',4'',6''-три-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1''-ил)-2,3,4-триазол-1'-ил)-5,6,7-триметокси-1-бензопиран-2-он, соединение **6b**. Использовали 0,021 г (0,081 ммоль) соединения **3b**. Элюент для КХ: 100% AcOEt. Выделено 0,044 г (86%) в виде светло-желтого поликристаллического порошка. $T_{пл}=195^{\circ}\text{C}$, с разложением. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8.16 (s, 1H, 5'-H), 6.73 (s, 1H, 8-H), 6.68 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, NH), 6.47 (s, 1H, 3-H), 6.21 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, 1''-H), 5.55 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, 4''-H), 5.25 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, 3''-H), 4.68 - 4.60 (m, 1H, 2''-H), 4.29 (dd, $J = 12.6, 4.8$ Hz, 1H, 6''-H), 4.17 (dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz, 1H, 6''-H), 4.12 - 4.06 (m, 1H, 5''-H), 3.93 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.44 (s, 3H, OMe), 2.06 (s, 6H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.82 (s, 3H, Ac). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): 170.82, 170.65, 169.50, 160.51, 157.12, 151.89, 150.78, 143.93, 143.09, 139.58, 123.77, 120.72, 115.30, 106.01, 96.72, 85.98, 75.00, 72.37, 68.16, 61.80, 61.45, 61.31, 56.45, 53.56, 22.97, 20.77, 20.73, 20.71. HRMS (MALDI-TOF) m/z 655.186 вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, найдено 655.067.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ (проект № 09-03-00647-а), Совета по грантам при Президенте РФ (грант МД-5606.2010.3).

Библиографический список

- 1 Kang S. Y., Lee K. Y., Sung S. H., Park M. J., Kim Y. C. // *Journal of Natural Products*. **2001**. Т. 64. С. 683.
- 2 He J., Chan L., Heber D., Shi W., Lu Q.-Y. // *Journal of Natural Products*. **2006**. Т. 69. С. 121.
- 3 Ploypradith P., Mahidol C., Sahakitpichan P., Wongbundit S., Ruchirawat C. // *Angewandte Chemie International Edition*. **2004**. Т. 43. С. 866.
- 4 Ganina O.G., Daras E., Bourgarel-Rey V., Peyrot V., Andresyuk A.N., Finet J.-P., Fedorov A. Yu., Beletskaya I.P., Combes S. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2008**, Т. 16. С. 8806.
- 5 Trenor S.R., Shultz A.R., Love B.J., Long T.E. // *Chemical Reviews*. **2004**, Т. 104. С. 3059.
- 6 Kobayashi H., Ogawa M., Alford R., Choyke P.L., Urano Y. // *Chemical Reviews*. **2010**. Т. 110. С. 2620.
- 7 Lee M., Gubernator N.G., Sulzer D., Sames D. // *Journal of American Chemical Society*. **2010**, Т. 132. С. 8828.
- 8 Signore G., Nifosi R., Albertazzi L., Storti B., R. Bizzarri // *Journal of American Chemical Society*. **2010**. Т. 132. С. 1276.
- 9 Tornøe C. W., Christensen C., Meldal, M. *Journal of Organic Chemistry*. **2002**. Т. 67. С. 3057.
- 10 Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B. // *Angewandte Chemie International Edition*. **2002**. Т. 41. С. 2596.
- 11 Bock V. D., Hiemstra H., van Maarseveen J. H. // *European Journal of Organic Chemistry*. **2006**. С. 51.
- 12 Meldal M., Tornøe C. W. // *Chemical Reviews*. **2008**, Т. 108. С. 2952.
- 13 Amblard F., Cho J.H., Schinazi R.F. // *Chemical Reviews*. **2009**. Т. 109. С. 4207.
- 14 Bailly C., Bal, C., Barbier P., Combes S., Finet J.-P., Hildebrand M.-P., Peyrot V., Watez N. // *Journal of Medicinal Chemistry*. **2003**. Т. 46. С. 5437.
- 15 Beletskaya I. P., Ganina O. G., Tsvetkov A. V., Fedorov A. Yu., Finet J.-P. // *Synlett*. **2004**. С. 2797.
- 16 Brotherton W.S., Michaels H.A., Simmons J.T., Clark R.J., Dalal N.S., Zhu L. // *Organic Letters*. **2009**, Т. 11. С. 4954.
- 17 Perez-Balderas F., Ortega-Munoz M., Morales-Sanfrutos J., Hernandez-Mateo F., Calvo-Flores F.G., Calvo-Asin J.A., Isac-Garcia J., Santoyo-Gonzalez F. // *Organic Letters*. **2003**, Т. 11. С. 1951.
- 18 Marra A., Vecchi A., Chiappe C., Melai B., Dondoni A. // *Journal of Organic Chemistry*. **2008**. Т. 73. С. 2458.